Aus der Medizinischen Klinik der Universität Erlangen
Vorstand Prof. Dr. R. Greving

Die Beziehungen zwischen Hypophyse und Kohlehydratstoffwechsel

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität zu Erlangen

Vorgelegt
von

Alfons Andreas Friedel
Wattendorf, B. A. Bamberg

1940

Buchdruckerei Otto Mauser, Forchheim Ofr.

Referent: Prof. Dr. R. Greving
Dekan: Prof. Dr. R. Greving

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit gewidmet!

Seit der bahnbrechenden Entdeckung von Merings und Minkowskis, daß die Totalexstirpation des Pankreas einen zum Tode führenden Diabetes mellitus zur Folge hat, und seit der Darstellung des Insulins durch Banting und Best wissen wir, daß die Zuckerkrankheit auf einer Insuffizienz des innersekretorischen Teiles des Pankreas beruht. Die klinischen Beobachtungen und Stoffwechseluntersuchungen von Diabetikern haben jedoch immer wieder erkennen lassen, daß der diabetes mellitus nicht immer nur eine Erkrankung des innersekretorischen Teiles des Pankreas sein kann, sondern daß auch eine Störung der Funktion anderer Inkretorgane häufig bei Zuckerkranken zu erkennen ist.

Bei planmäßigen Beobachtungen fiel auf, daß am häufigsten Symptome, die auf eine Hypophysenstörung hinweisen, neben dem Diabetes zu finden waren, und so kam es, daß man sich sowohl klinisch als auch experimentell mit der Frage beschäftigte:

Besteht ein Zusammenhang zwischen Kohlehydratstoffwechsel und Hypophyse?

Schon im Jahre 1908 hat Borchard[1] zahlreiche Fälle beschrieben, bei denen eine Glykosurie gleichzeitig mit Akromegalie einherging, und er ist auch schon darangegangen, tierexperimentell die gestellte Frage zu lösen.

Brugsch[2] hat bereits im Jahre 1916 auf Grund von Beobachtungen an Akromegalen den Typ eines hypophysären Diabetes aufgestellt, jedoch unter dem Eindruck der Bedeutung des Inselorgans trat diese Auffassung völlig in den Hintergrund. Erst die experimentelle Forschung der letzten 10 Jahre, die sich eingehend mit dem von den beiden Forschern gestellten Problem beschäftigte, hat wieder auf die Frage der Beziehungen zwischen Kohlehydratstoffwechsel und Hypophyse aufmerksam gemacht.

Nachfolgend seien die wichtigsten tierexperimentellen Arbeiten und Ergebnisse dieses Gebietes angeführt.

A.) Hypophyse und Kohlehydratstoffwechsel. (Experimenteller Teil).

Der amerikanische Forscher Houssay[3] entfernte bei verschiedenen Versuchstieren (Kröten, Hunden) das Pankreas und beobachtete

in allen Fällen das Auftreten eines Diabetes mellitus. Als er außerdem die Hypophyse entfernte, fand er, daß der Diabetes entweder verschwand oder sich jedenfalls wesentlich besserte. Es ergab sich bei diesen Tieren eine erhöhte Insulinempfindlichkeit, ja sogar eine Neigung zur Hypoglykämie. Nach Wiedereinpflanzen der Hypophyse, sowie nach Injektion von Hypophysenvorderlappen-Präparaten trat der Diabetes in der alten Form wieder auf. Besonders zeigte sich wieder eine Neigung zur Azetonurie, die beim experimentellen Pankreasdiabetes gering ist.

Im einzelnen fand Houssay[4] bei diesen Tierversuchen folgende Ergebnisse:

1.) Bei hypophysektomierten Tieren ist der Pankreasdiabetes geringer als bei Vergleichstieren.

2.) Kröten ohne Hypophysenvorderlappen haben keine Glykosurie nach der Pankreatektomie, der Blutzucker steigt wenig oder nicht, aber die Einpflanzung des Vorderlappens ruft Diabetes hervor.

3.) Bei Hunden ohne Hypophyse und Pankreas beobachtet man einen leichten Diabetes, wenn man sie mit Tieren ohne Pankreas vergleicht, sie können bis zu 6 Monaten leben und zeigen leichte Hyperglykämie und Glykosurie, nach Zuckerzugabe steigt der respiratorische Quotient, es bleibt eine gewisse Verwertung von Kohlehydraten bestehen.

4.) Die Entfernung der Hypophyse bewirkt bei Hunden eine Abschwächung des Phlorrhizindiabetes während des Hungerzustandes.

5.) Bei hypophysektomierten und phlorrhizinierten Hunden fand Houssay folgende Ergebnisse:
schnelle und letale Hypoglykämie, die Glykosurie betrug ein Drittel derjenigen der Vergleichstiere, leichte Azeturie.

Bei einer Vorbehandlung durch Hypohysenvorderlappenextrakt verlieren die hypophysektomierten und phlorrhizinierten Hunde im Hungerzustande ihre charakteristischen Eigentümlichkeiten: sie leben, haben keine Hypoglykämie: die Glykosurie ist höher. Bei hypophysektomierten fehlt die Phlorrhizinglykosurie oder ist niedrig, dagegen steigt sie nach Injektion des Vorderlappenextraktes an.

„Die genannten Untersuchungen zeigen, daß die Hypophyse den Kohlehydratstoffwechsel regelt. Man kann behaupten, daß nächst Pankreas und Leber die Hypophyse das Hauptorgan für den

Stoffwechsel ist", schreibt Houssay am Schluß des angeführten Artikels über seine Forschungsergebnisse.

Nach Houssay konnte Lucke[5] durch das Experiment beweisen, daß im Hypophysenvorderlappen (H.V.L.) ein Stoff enthalten ist, der die gleiche Wirksamkeit entfaltet, und den er wegen seiner Wirkungsweise als extra bezw. kontrainsuläres Hormon bezeichnete.

Für die Versuche, die Lucke[6] zur „biologischen Definierung des kontrainsulären H.V.L.-Hormons" führten, nahm er frisch zubereitetes Präphyson (H.V.L.-Extrakt der chemischen Fabrik Promonta, Hamburg). Mit diesem Präparat machte er Reihenversuche an Kaninchen, Hunden und Menschen und fand folgende Ergebnisse.

„Die Größenordnung der Wirkung des H.V.L.-Präparates richtet sich nach den verwendeten Extraktmengen im Vergleich zur Größe des Versuchsobjekts. Beim Kaninchen genügt schon 1 ccm Präphyson um Blutzuckersteigerungen von 30—50 mg% zu erzielen. Verwendung größerer Dosen führt weniger zu einem stärkeren absoluten Anstieg des Blutzuckers, als zu einer länger dauernden Hyperglykämie. Beim ausgewachsenen Hund sind 5—10 ccm des Extrakts zur Erzeugung einer ähnlichen Reaktion notwendig. Bei intravenöser Injektion des wirksamen Extrakts steigt der Blutzucker prompter und steiler an, der Blutzuckeranstieg ist auch meist etwas stärker als bei i.m. Verwendung des Mittels. Die Reaktion klingt auch entsprechend rascher ab, eine sekundäre Hypoglykämie kann folgen. Für die Erzielung einer Blutzuckerreaktion beim Menschen sind erheblich größere Extraktmengen notwendig. So bekommt man beim Menschen erst bei intramuskulärer Injektion von 15 ccm Präphyson eine eindeutige Blutzuckersteigerung von rund 30 mg% gegen den Ausgangswert."

Mit diesen Versuchen durch Injektion von H.V.L.-Extrakt war es Lucke gelungen nachzuweisen, daß in dem Hypophysenvorderlappen ein Stoff enthalten ist, der eine kontrainsuläre Wirkung erzielt.

Nachdem ihm dieser Beweis gelungen war, prüfte Lucke den Glykogengehalt der Leber auf sein Verhalten gegen H.V.L.-Extrakt.

Als Versuchstiere dienten Mäuse. Diese wurden zunächst mit einer ausreichenden K.H.Kost gefüttert, sodaß man mit einem normalen Glykogengehalt der Leber zu Beginn der Versuche rech-

nen konnte. Praephyson wurde $^1/_4$stündlich intraperitoneal gegeben. 15 Minuten nach der letzten Einspritzung wurden die Tiere getötet und die Leber im ganzen verarbeitet.

Die Glykogenwerte wurden auf die Gewichtseinheit der frischen Lebersubstanz umgerechnet.

Tabelle (119, siehe Lucke[5] der Literaturangaben).

Anzahl der Tiere	Präphysondosen in ccm	mg Glykogen g Leber
20	0	2,48
10	2 × 0,2 = 0,4	1,46
10	2 × 0,3 = 0,6	0,82
10	3 × 0,2 = 0,6	0,92
10	4 × 0,2 = 0,8	0,54
10	3 × 0,3 = 0,9	0,48
10	4 × 0,3 = 1,2	0,25

Die Tabelle zeigt, daß schon bei Verwendung kleiner Dosen Präphyson der Glygogengehalt der Leber stark abnimmt und daß die Leber bei der größten gegebenen Dosis praktisch glykogenfrei wird.

Die mitgeteilten Ergebnisse zeigen, daß es im Tierexperiment möglich ist, durch H.V.L.-Extrakt Veränderungen im K.H.-Stoffwechsel zu erzeugen, die in Richtung der Stoffwechselstörung beim Diabetes verlaufen und stützten die Annahme, daß das extrainsuläre Hormon des H.V.L. ein auf den K.H.-Stoffwechsel eingestelltes, dem Insulin entgegenwirkendes Hormon darstellt.

Weiterhin gelang es Lucke, den Wirkungsmechanismus des Hormones auf experimentellem Wege festzulegen.

Dabei ging Lucke folgendermaßen vor:
Als Test diente ihm die Blutzuckersteigerung eines nüchternen Kaninchens, dem eine kleine Menge Liquor intravenös injiziert wurde.

Als Liquor wurde Hundeliquor verwendet.

Vorversuch: Einem Kaninchen wird 2 ccm Liquor eines Hundes, der nicht vorbehandelt wurde, eingespritzt. Der Blutzucker des Kaninchens erfährt keine Steigerung. Normaler Hundeliquor erzielt keine Blutzuckersteigerung.

Hauptversuch: Der Versuchshund erhält 20 ccm Präphyson intramuskulär. Nach einer Stunde erfolgt suboccipitale Entnahme von 2 ccm Liquor des nun vorbehandelten Hundes. Diese Liquormenge wird nun dem Kaninchen intravenös injiziert.

Die Blutzuckerkurve des Kaninchens zeigt jetzt eine eindeutige Erhöhung, die bald einsetzt und nach einer Stunde am stärksten ist. Die maximale Steigerung im Vergleich znm Nüchternblutzucker beträgt in der 60. und 70. Minute nach der Einspritzung 23 mg-%, dann erfofgt ein langsames Abfallen der Blutfuckerkurve, und nach etwa 4 Stunden ist der Wert des Blutzuckers des nicht vorbehandelten Kaninchens wieder erreicht.

Aus dem Versuch geht also hervor, daß das im H.V.L. gebildete Hormon durch den Hypophysenstiel in den Liquor abgegeben wird und daß dadurch der Liquor seine blntzuckersteigende Wirkung erhält.

L u c k e folgert aus dem Versuch, „daß das Hormon auch nomalerweise in den Liquor gelangt und von dort aus seine spezifische Wirkung auf das Zuckerzentrum entfaltet".

Die bis jetzt getroffenen Feststellungen sind zwar lehrreich für die Beurteilung der bei Hypophysenstörung auftretenden Krankheitsbilder, besagen uns aber nichts über die Bedeutung des contrainsulären Hormons für den normalen Kohlehydrathaushalt.

Die Bedeutung des kontrainsuläten Hormons hat L u c k e in folgenden Versuchen aufgezeigt.

Als Versuchstiere dienten Hunde und Kaninchen. Der Hauptversuch wurde am Hund gemacht, der biologische Nachweis des Hormons wurde am Kaninchnn erbracht. Im einzelnen wurde so vorgegangen, daß der Liquor eines mit Insulin — in späteren Versuchen auch noch in anderer Weise — vorbehandelten Hundes durch Subocci-pitalpunktion gewonnen und körperwarm in einer Menge von 2 ccm einem Kaninchen in die Ohrvene injiziert wurde. Beim Hund wurde der Blutzucker bis zur Suboccipitalpunktion, beim Kaninchen nach der Injektion des Liquor über 4 Stunden laufend beobachtet.

Ausgeschlossen blieben solche Kaninchen, deren Nüchternblutzucker über 6 Stunden um mehr als 6 mg-% schwankte. So war

es möglich, in den Hauptversuchen zum Nachweis des Hormons einen Blutzuckeranstieg um mehr als 10 mg-% als posotive Reaktion zu werten. Wie wir sehen werden sind die auftretenden Blutzuckersteigerungen nach Injektion von Liquor entsprechend vorbereiteter Hunde wesentlich größer. Es sind dehalb Blutzuckerschwankungen, die das Ausmaß von 10 mg-% nicht überschreiten, so zu werten, daß ein meßbarer Hormongehalt in dem Hundeliquor nicht vorhanden war.

Vorversuch: Hund erhielt 10 E Insulin intravenös, 2 Stunden nach der Insulingabe erfolgte Suboccipitalpunktion.

Ergebnis der Punktion: Blutzuckerkurve des Hundes hatte ihren Tiefpunkt (50 mg-%) bereits kurze Zeit überschritten.

Hauptversuch: Von dem gewonnenen Liquor erhielten 2 Kaninchen eine intravenöse Injektion von 1,5 bezw. 2,5 ccm.

Reaktion: Eindeutige Steigerung des Blutzuckers bei beiden Kaninchen.

$1^1/_2$ ccm Liquor injiziert, bewirkte Steigerung um 22 mg-%.

$2^1/_2$ ccm Liquor injiziert, bewirkte Steigerung um 28 mg-%.

Aus dem Versuch ergibt sich, daß im Hundeliquor wirksame Mengen des H.V.L.-Hormons vorhanden sind, die man im Blutzuckertest nachweisen können muß. Des weiteren ergibt sich folgende Ueberlegung beim Vergleich mit dem vorhergehenden Versuch: Im Liquor eines nüchternen, stoffwechselgesunden Hundes ist kein kontrainsuläres H.V.L.-Hormon nachzuweisen. Die Ursache der Hormonausschüttung beruht also auf der künstlich erzeugten Insulinhypoglykämie.

Wie Lucke ergänzend bemerkt, decken sich seine Ergebnisse mit den von Hahndel gemachten Beobachtungen am Menschen, dem es gelang, auch im menschlichen Liquor nach Insulingabe das kontrainsuläre Hormon nachzuweisen.

Nachdem es Lucke so gelungen war, den äußerst wichtigen Nachweis zu erbringen, daß nach Insulingabe kontrainsuläres H.V.L.-Hormon im Liquor auftritt, ging er daran, in einer Reihe von Ver-

suchen die Fragen des Beginns, der Zeitdauer und der Größe der Hormonausschüttung zu klären.

Ergebnisse dieser Versuche:

1. Die Blutzuckersteigerungen bei

$^1/_2$ Std. nach d. Insulininjktn. b. Hund keine Blutzuckersteigerung
1 Std. „ d. „ b. „ Steigerung um 12 mg-$^0/_0$
2 Std. „ d. „ b. „ „ um 27 mg-$^0/_0$
$2^1/_2$ Std. „ d. „ b. „ „ um 43 mg-$^0/_0$
3 Std. „ d. „ b „ „ um 25 mg-$^0/_0$
4 Std. „ d. „ b. „ „ um 12 mg-$^0/_0$
5 Std. „ d. „ b. „ keine eindeutige Blutzuckerreaktion mehr nachzuweisen.

Aus diesen Versuchsergebnissen läßt sich also folgendes ableiten:

1.) Beginn der Ausschüttung des Hormons 1 Stunde nach der Insulininjektion.

2.) Maximale Hormonausschüttung $2^1/_2$ Std. nach der Insulininjektion.

3.) Sinken der Hormonausschüttung während der 3. und 4^1_2 Stunde, nach 5 Stunden völliges Verschwinden derselben.

Zusammenfassend läßt es sich also feststellen, daß die Abgabe des kontrainsulären H. V.L.-Hormons in den Liquorcerebrospinalis während einer künstlichen Insulinhypoklykämie erfolgt ist, und daß die Hormonausschüttung mengenmäßig und zeitlich an die Insulinwirkung gebunden ist.

Nun wäre noch die Frage zu lösen, auf welche Reize hin es zur Ausschüttung des Hormons kommt. Auch diese Frage wurde von Lucke im Tierexperiment gelöst.

Die Ausschüttung des kontrainsularen H.V.L.-Hormons wurde an Hunden verfolgt, die mit Insulin vorbehandelt wurden und bei denen durch Traubenzuckerinfusion bezw. Adrenalininjektion die blutzuckersenkende Wirkung des Insulins aufgehoben wird.

Versuch 1:

Einem Hund wurden 10 E Insulin intramuskulär und 50 ccm 20$^0/_0$ige Traubenzuckerlösung intravenös injiziert.

Die Blutzuckerkurve des Hundes zeigte, daß diese Menge Traubenzucker die Insulinhypoglykämie nicht wesentlich beeinflussen konnte. Der Kurvenabfall ist zwar, verglichen mit der reinen Insulinblutzuckerkurve verzögert, aber die Kurve zeigt eine Neigung zum Sinken. Die Blutzuckerwerte halten sich während $2^1/_2$ Stunden zwischen 50 und 55 mg-%. Der Anstieg des Blutzuckers beim Kaninchen zeigt, daß eine Hormonausschüttung stattgefunden hat.

2. Fall:

Bei diesem Versuch erhielt der Versuchshund 10 ccm Insulin i.m. und 100 ccm 20%ige Traubenzuckerlösung injiziert. Nach $^1/_2$, 1 und $1^1/_2$ Stunden wurden je 50 ccm Glukoselösung intravenös gespritzt.

In diesem Fall zeigt die Blutzuckerkurve folgendes Bild: Blutzucker steigt zunächst etwas an, sinkt dann bis zum Tiefwert von 61 mg-% $1^1/_2$ Stunden nach der Insulininjektion und steigt dann sofort wieder. Nach 2 Stunden 74 mg-%, nach 3 und 4 Stunden völlig normale Werte mit 100 und 104 mg-%.

Die Blutzuckerkurve verläuft also dergestaltig, daß es, von geringfügigen Schwankungen abgesehen, ungefähr beim Normalwert bleibt. Eine Senkung tritt nur für kurze Zeit ein und ist auch wesentlich kleiner im Verhältnis zur Insulinblutzuckerkurve. Die Blutzuckerkurve des mit Hundeliquor gespritzten Kaninchens ändert sich nicht, folglich findet keine Hormonausschüttung statt.

Aus den unterschiedlichen Ergebnissen der beiden angeführten Versuche läßt sich ableiten:

Maßgebend für die Ausschüttung des extrainsulären H.V.L.-Hormons ist, ob bei Insulinhypoglykämie eine genügend große Traubenzuckerdosis gegeben wird, die eine stärkere Insulinhypoglykämie unterdrücken kann. Gelingt dies, so erfolgt keine Hormonausschüttung, gelingt es nicht, die Insulinhypoklykämie zu verhindern, so kommt es zur Ausschüttung des kontrainsulären H.V.L.-Hormons in den Liquor cerebrospinalis.

Als Schlußfolgerung ergibt sich, daß der maßgebende Ausschüttungsreiz die Beschaffenheit des Blutzuckers selbst ist.

Zum Schluß meiner Ausführungen über den experimentellen

Teil möchte ich noch erwähnen, daß es Hoffmann und Anselmino 35 gelungen ist, durch Ultrafiltration von H.V.L.-Extrakt einen Stoff zu isolieren, den sie als corticotrobes Hormon bezeichneten und der in gleicher Weise wie das von Lucke biologisch nachgewiesene extrainsuläre H.V.L.-Hormon den Kohlehydratstoffwechsel beeinflußt. Wie der Wirkunghmechanismus des contrainsulären Hormons des H.V.L. ist, wurde von Lucke[7] tierexperimentell ebenfalls geklärt, und ich möchte der Vollständigkeit halber auch darauf kurz eingehen.

Lucke verwendete für diese Versuche zunächst Hunde, bei denen die Nebenniere operativ entfernt wurden, u. fand bei seinen Versuchen folgende Ergebnisse:
Nebennierenlose Tiere sind auch im Stadium der Normoglykämie hochgradig insulinempfindlich. Auch durch Zufuhr von Adrenalin oder Zucker läßt sich Insulinhypoklykämie nicht beseitigen. Die Adrenalin — Blutzuckerreaktion ist beim nebennierenlosen Tier erhalten und unterscheidet sich nicht wesentlich von der beim Normaltier. Die Blutzuckersteigerung nach Injektion des kontrainsulären H.V.L.-Hormonstritt jedoch beim nebennierenlosen Tier nicht ein. Folglich muß die Nebenniere in den Wirkunsmechanismus des kontrainsulären H.V.L.-Hormons eingeschaltet sein.

Für die Angriffmöglichkeiten des kontrainsulären Hormons an der Nebenniere sind jedoch zwei Wege möglich. Erstens könnte das H.V.L.-Hormon direkt auf dem Blutwege zur Nebenniere gelangen und dort seine Wirkung entfalten, oder es greift zentral an und der Reiz wird über den Sympathikus zur Nebenniere geleitet.

Die Frage, ob das kontrainsuläre H.V.L.-Hormon einen zentralen Angriffspunkt hat, ist nur durch Uuterbrechung der zur Nebenniere führenden Nervenbahnen zu klären. Lucke[8] hat deshalb folgenden Weg eingechlagen:
Bei erwachsenen Hunden wurden beide Nebennieren samt Hilusgefäßen sorgfältig frei präpariert. Eine Hauptarterie und Vene wurden stehen gelassen, sämtliche anderen Gefäß- und Nervenbahnen mit elektrischer Nadel durchtrennt. An den so vorbehandelten Versuchstieren wurde nun das Verhalten des Kohlehydratstoffwechsels beobachtet und folgende Ergebnisse erzielt:

1. Auf intramuskuläre Injektion von 1 mg Adrenalin erfolgte eine Steigerung der Adrenalinblutzuckerreaktion um 55 mg-% von 45 mg-% vor der Operation gegen 100 mg-% Blutzucker nach Entnervung der Nebenniere. Folglich: verstärkte Adrenalinblutzuckerreaktion.
2. Bei Injektion von 5 E Insulin ergab sich vor der Operation eine Erniedrigung des Blutzuckers auf 54 mg-% nach Entnervung 28 mg-%. Folglich: erhöhte Insulinempfindlichkeit.

Diese Beobachtnngen ergeben also, daß die Funktionstüchtigkeit des intakten Nebennierenmarks von der Intaktheit seiner Verbindung mit dem sympathischen Nervensystem abhängig ist.

Im weiteren Verlauf dieser Untersuchungen folgen Versuche mit dem bereits erwähnten Präphyson. Zunächst wurde bei einem Normaltier Präphyson gespritzt und es trat sowohl bei i.m. wie bei i.v. Injektion eine eindeutige Erhöhung des Blutzuckerspiegels auf. Nach Entnervung der Nebenniere trat 4-8 Tage nach der Operation weder auf i.m. noch auf i.v. Injektion von Präphyson eine Blutzukkersteigerung auf. Dieser Versuch zeigt, daß die Einwirkung des kontrainsulären H.V.L.-Hormons auf die Nebenniere an die Intaktheit der Verbindung zwischen Nebenniere und sympathischer Nervenbahn gebunden ist, und läßt folgenden Schluß auf den Wirkungsmechanismus des extrainsulären H.V.L.-Extrakts zu.

1. Die im H.V.L. gebildete kontrainsuläre Substanz greift am Zentralnervensystem an.
2. Der Reiz wird von dem Hormonal erregten Zentrum über sympathitsche Bahnen zur Nebenniere geleitet und wirkt dort entscheidend auf die Adrenalinausschüttung und somit auf den Kohleydratstoffwechsel ein.

Am Ende des tierexmerimentellen Teiles möchte ich das Ergebnis der Untersuchung kurz zusammenfassen:

Im Hypophysenvorderlappen wird ein kontrainsuläres Hormon gebildet, das bei Hypophysenvorderlappenüberfunktion vermehrt, bei dessen Unterfunktion verringert in den Liquor cerebrospinalis abgegeben wird. Dieses Hormon greift am Zentralnervensystem an und beeinflußt über Sympathikus und Nebennieren den K.H.-Stoffwechsel.

Die Ueberfunktion des Hypophysenvorderlappens bewirkt:
1. Die Entstehung einer Hyperglykämie bezw. eines Diabetes.
2. Erhöhung der Insulinresistenz.
3. Entsehung einer Ketonuorie.

Die Unterfunktion des H.V.L. führt zu:
1. Hypoglykämie.
2. Erhöhter Insulinempfindlichkeit.

Es fragt sich nun, in wie weit diese Erkenntnisse, welche auf Grund der geschilderten tierexperimentellen Arbeiten erworben wurden, durch klinische Ergebnisse erhärtet werden können.

B. Klinischer Teil.

Eingangs sei erwähnt, daß wir eine Reihe von wissenschaftlich anerkannten Störungen der Hypophyse kennen. Als erstes Krankheitsbild dieser Art sei die Akromegalie, die auf einer Ueberfunktion des Hypophysenvorderlapppens beruht, genannt.

L. Borchhardt[9], der sich schon im Jahre 1908 mit der Aufklärung der Zusammenhänge zwischen Hypophyse und K.H./ Stoffwechsel beschäftigte, schreibt in einer Abhandlung über „die Hypophysenglykosurie und ihre Beziehung zum Diabetes bei der Akromegalie" folgendes: „Durch die pathologisch-anatomischen Untersuchungen Bendas an normalen Hypophysen und an Hypophysentumoren vnn Akromegalischen ist es wahrscheinlich, daß bei der Akromegalie nicht wie P. Marie meinte, ein Ausfall der Hypophysenfunktion vorliegt, sondern, daß die nicht degenerierten Hypophysentumoren eine pathologische Funktionssteigerung der Hypophyse bedingen, auf die möglicherweise die Erscheinungen der Agromegalie zurückzuführen sind. Da in einer großen Zahl von Fällen die Akromegalie mit Diabetes kompliziert ist, schien es mir nicht aussichtslos zu untersuchen, ob auch der Diabetes bei der Akromegalie auf einer Funktionssteigerung der Hypophyse beruhen kann".

Borchhardt nahm nun zunächst die experimentelle Prüfung dieser Frage vor und fand auf subkutane Einspritzung von H.V.L.-

Extrakt bei Kaninchen eine deutliche Glykosurie, während seine Versuche an Hunden keine einheitlichen Ergebnisse zeitigten. Im weiteren Verlauf seiner Arbeit berichtet der Verfasser von klinisch beobachteten Fällen von Akromegalie, die mit Diabetes einhergehen, und nennt folgende Zahlen:

Hinsdale fand bei 130 Akromegalen 10,8% Diabetesfälle.
Hausmann fand bei 94 Akromegalen 12,4% Diabetesfälle.
Loeb stellte 18 derartige Fälle aus der Literatur zusammen.
Lanoy und Roy berichten von 17 Fällen mit Sektionsbefund.
Da ihm diese spärlichen Angaben aber nicht beweiskräftig genug erschienen, stellte er selbst an Hand eines größeren Materials eine Tabelle über die Häufigkeit der Kombination Akromegalie-Diabetes auf und fand unter 176 Fällen von Akromegalie 63 oder 35,5% mit Diabetes, 8 Fälle mit alimentärer Glykosurie, also zusammen 71 Fälle=40,32% mit einer pathologischen Schwäche des K.H.-Stoffwechsels.

Bei dieser Aufstellung erwähnt Borchardt verschiedene Eigentümlichkeiten. Es zeigten sich häufig Unterschiede vom Typ des pankreatogenen Diabetes, so z.B. Unabhängigkeit von der Diät Neigung zur Azetonurie u.s.w. So berichtet er von einem diesbezüglichen Fall, den er selbst beobachtete. Der Patient litt vor der Aufnahme in die Klinik an Diabetes, zeigte jedoch während der klinischen Beobachtungen auch nach Belastung mit 150 gr Traubenzucker keine Glykosurie.

Auf Grund seiner Nachforschungen kam Borchardt zu dem Schluß, daß die „Hyperfunktion der Hypophyse als Ursache des Diabetes bei der Akromegalie anzusehen ist und daß eine dauernd pathologisch vermehrte Menge sezernierendes Hypophysensekret dauernden Diabetes hervorruft".

Gleich Borchard sind eine Reihe anderer Forscher darangegangen die Beziehungen zwischen Hypophyse und K.H.-Stoffwechsel zu klären und sind zu ähnlichen Ergebnissen gelangt. So wurden von Cushing[10] in einer statistischen Aufstellung bei 100 Fällen von Akromegalie 25 Fälle mit Zuckerausscheidung und 12 Fälle mit Diabetes beschrieben, was zusammen 37% mit pathologischen

Störungen im K.H.-Haushalt ergibt. Auch die Besonderheiten im Verlaufe der diabetischen Störungen, die Borchard erwähnte, wurden von anderen Forschern bestätigt. So weist z.B. von Noorden darauf hin, wie groß die Schwierigkeit in der Behandlung von akromegalischen Zuckerkrankheit ist, weil die Zuckerausscheidung spontane Schwankungen aufweist, die von der Diät völlig unabhängig sind.

Lichtwitz berichtet von Fällen, bei denen die diabetischen Störungen so schwer waren, daß der Blutzucker extreme Werte erreichte und ein klassisches diabetisches Koma eintrat, die jedoch in relativ kurzer Zeit spontan zur Ausheilung kamen.

Auf Grund des angeführten Tatsachenmaterials anderer Forscher erhärtet sich Borchardt's Annahme, daß die diabetischen Störungen bei Akromegalie auf einer Störung in dem nachweisbar erkrankten H.V.L. beruhen.

Im folgenden Teil möchte ich noch einige diesbezügliche Fälle anführen, die in jüngster Zeit beobachtet wurden.

Von Barthelheimer[11] wurde folgender Fall beschrieben: Fall 1: 59 jähriger Mann, bei dem sich in den letzten 10 Jahren eine Akromegalie entwickelt hat. Große Hände und Füße, lange Nase, großes Unterkinn, dicke Zunge, grobe Gesichtszüge. Hervorzuheben sind noch eunuchoider Haarwuchs, ziemlich helle Stimme, Arthropathie besonders der großen Gelenke. Seit einer Wirbelsäulentbc. in früher Jugend Kyphoskoliose. Bei der Aufnahme Präcoma, Azeton und Azetessigsäure im Urin positiv: Blutazeton 19 mg-% ; Cholesterin 200 mg-% . Sehr schneller Rückgang der Azidose bei Schalttagen und 36 E Insulin täglich. Abfall des Nüchternblutzucker von 254 auf 112 mg-% . Ein Versuch durch Testoviron, täglich 25 mg, die Stoffwechsellage zu bessern, nachdem Insulin fortgelassen war, hatte nach 8tätiger Dauer keinen Erfolg. Besserung der Gelenkbeschwerden. Röntgenbestrahlung der Hypophyse mit 1800 r erzielte keine Besserung der Stoffwechsellage.

Der Verfasser nimmt in diesem Falle an, daß es sich um einen hypophysären Diabetes handelt, betont jedoch, daß im Vordergrund der Stoffwechselstörung die wohl sekundär entstandene Inselinsuffizienz steht.

Die Beweisführung, daß es sich hier um einen hypophysären Diabetes mit sekundärer Inselinsuffizienz handelt, dürfte dem Verfasser schwer fallen, denn das Verhalten dieser Diabetesform erfüllt keine der auf Grund der tierexperimentellen Erfahrungen zu fordernden Eigenschaften des hypophysären Diabetes. Der Fall zeigt jedoch, daß man bei Akromegalie plus Diabetes nicht immer einen hypophysären Diabetes nachweisen kann und daß man einen hypophysären Diabetes nur diagnostizieren darf, wenn die diabetischen Erscheinungen auffallende Unterschiede gegenüber dem pankreatogenen Diabetes aufweisen.

Fall 2. Ein ausgeprägteres Beispiel von hypophysärem Diabetes wurde von Syllaba[12] beobachtet und beschrieben.

„Bei einer 34jährigen Patientin traten 1932 Erscheinungen einer Akromegalie hervor und einige Wochen später wurde bei ihr außerdem ein schwerer Diabetes festgestellt, der aber gewisse Besonderheiten aufwies. Bei Glukose Belastung war der Anstieg und Abfall der Blutzuckerkurve steiler als beim Pankreasdiabetes: Der Blutzucker war von der Diät und von der Insulinmenge unabhängig, dagegen war die Glykosurie von beiden Seiten beeinflußbar. Die Azetonämie hielt sich gegenüber einer wechselnd starken Ausscheidung von Ketonkörbern konstant. Auffallend war eine Euphorie, das Fehlen von Durst, Müdigkeit und Abmagerung. Vorderlappenhormone ‹Prägnyl-Antelopyl› erhöhten die Konzentration der Ketonkörber und auch ihre Ausscheidung im Harn. Eine Röntgenbehandlung hatte auf die Akromegalie und den Diabetes keinen wesentlichen Einfluß. Protamin-Insulin zeigte gute Wirkung auf den Diabetes. Der beste Erfolg wurde aber erzielt durch Verbindung dieser Behandlung mit Follikulin. Dadurch sank der Blutzucker auf normale Werte, Harnzucker verschwand, die Kohlehydrattoleranz wurde erhöht, Insulinresistenz behoben und auch der Menstruationscyklus geordnet".

Was sind nun die besonderen Merkmale dieses Diabetes und wodurch unterscheidet er sich vom Typ des insulären Diabetes.
1. Unabhängigkeit des Blutzuckers von Diät und Insulinmenge.
2. Erhöhte Konzentration der Ketonkörper auf H.V.L.-Präparatzufuhr.

3. Fehlen von Müdigkeit, Durst, Abmagerung und Hautjucken.

Außerdem ist noch die gute Ansprechbarkeit auf Follikulin beachtenswert, was die wechselseitigen Beziehungen der Hormone der Hypophyse beleuchtet. Dieser Fall zeigt, daß es Erscheinungsformen des Diabetes gibt, die auffallend von dem Diabetes mellitus bei Pankreasinsuffizienz abweichen.

Aber auch bei einer anderen Dysfunktion der Hypophyse, der Dystrophia adiposogenitalis findet man eine Reihe von Fällen in der Literatur, die mit Glykosurie bezw. Diabetes einhergeht. Diese Fälle von Diabetes sind zwar nicht so häufig, zeigen jedoch ähnliche Abweichuungen vom Typ des Pankreasdiabetes wie der soeben beschriebene Fall bei Akromegalie. Ein derartiger Fall wird von dem bereits erwähnten Barthelheimer[13] beschrieben:
Fall 3. Beginn des Diabetes am 11. Januar (1931) mit Auftreten von Durst, Polyurie. Bald darauf trat ein diabetisches Koma ein. Seither Insulingabe in Mengen von 80-100 E.
1936 erfolgte die Erstaufnahme in die Klinik.

Auffallende Erscheinungen: Typische Dystrophia adiposogenitalis, Hypogenitalismus charakteristische Fettverteilung. R.R. 140/80 mm Hg. Bei 80 E Insulin, 200 gr. K.H. und 95 gr. Fett noch Azetonausscheidung im Urin.

1937: Befund im wesentlichen verändert. R.R. 172/100 mm Hg.
1938: In der Zwischenzeit hatte der Patient annähernd Vollkost und 92 E Insulin erhalten. Der Patient zeigt dauernd Neigung zur Azetonurie. Der Nüchternblutzucker beträgt um 350 mg-% . Die Ansprechbarkeit auf Insulin ist mäßig gut. Die Menge von 80 bis 100 Einheiten muß eingehalten werden, da sonst die Glykosurie zunimmt. Trotz der Größe der Kohlehydratmengen tritt keine Vermehrung der Glykosurie auf.

Durch Testoviron (täglich 1 ccm.) gelingt es in 8 Tagen das Blutzuckertagesprofil um 50 mg-% bei den einzelnen Werten zu senken.

Dieser Fall zeigt also eine schwere jugendliche Diabetesform mit Neigung zur Azetonurie, hohem Nüchternblutzuckerwert, Resistenz gegen K.H.-Belastung. Bemerkenswert ist auch in diesem Fall die Ansprechbarkeit auf Testoviron.

Interesant sind auch zwei von Zondek[14] beobachtete Fälle von hypophysären Diabetes kombiniert mit hypophysärer Fettsucht.

Fall 4 und 5. Es handelt sich um eine 32jährige Frau mit hybophysärer Fettsucht und um einen 30jährigen Mann mit dem Bilde des hypophysären Zwergwuchses. „Bei der Patientin kam es nach einer fieberhaften Angina zu einen völligen Verschwinden der Zuckerausscheidung (Beobachtungszeit über 10 Monate). Bei dem hypophysärem Zwerg kam es nach artifiziell mit Typhusvaccine erzeugten Hyperthermie ebenfalls zu einer völligen Regulierung des K.H.-Stoffwechsels die vorher manifest war".

Der Verfasser diskutiert, die den hypophysären Diabetes zu Grunde liegenden Mechanismen und glaubt, daß in beiden Fällen durch das Fieber eine hemmende Wirkung auf die dem Hypophysenvorderlappen zugeschriebenen Sekretion (Houssay) oder noch wahrscheinlicher eine hemmende Wirkung auf die Sekretion an corticotropem Hormon (long) hervorgerufen worden sei.

Bemerkenswert an diesen beiden Fällen ist, daß es sich um hypophysäre Erkrankungen, die mit diabetischen Symptomen einhergehen, handelt, die auf Grund einer Temperatursteigerung verschwinden, während doch beim Pankreasdiabetes bei Fieber eine Steigerung der Zuckerausscheidung zu beobachten ist.

Im Zusammenhang mit diesem Fall möchte ich kurz einige Fälle über die therapeutische Beeinflußbarkeit des hypophysären Diabetes bringen.

R. Engel[15] beschreibt folgende Fälle.

Der erste Patienr starb im Koma diabeticum. Die Sektion ergab ein basophiles Adenom.

Der zweite Patient wurde mit Röntgentiefenbestrahlung in der Gegend der Hypophyse behandelt. Der vorher manifeste Diabetes wurde dadurch zum Verschwinden gebracht.

Beim 3. Patienten handelt es sich um einen mit Diabetes kombinierten Fell von Akromegalie. In diesem Fall gelang es erst durch besonders große Insulinangaben den Diabetes zum Verschwinden zu bringen. Der Verfasser bemerkt zu diesen 3 Fällen noch allgemein, daß „tierexperrmentell und klinisch die Existenz des hy-

pophysären Diabetes erwiesen ist, und daß die Ueberfunktion des H.V.L. und die Adenome eine insulinfähige Glykosurie bedingen können. Therapeutisch erreicht man in solchen Fällen am meisten durch operative und röntgenologisch Behandlung". Die beiden letzten Fälle zeigen zum Teil die bereits erwähnten Abweichungen vom Insulären Diabetes. Beim zweiten Patienten ist die Ansprechbarkeit auf Röntgentiefenbestrahlung, im 3. Fall die hochgradige Insulinresistenz bemerkenswert.

Ueber die eben erwähnten Röntgentherapie bei Annahme eines hypophysären Diabetes berichtet auch Ballarin[16]. Der Verfasser berichtet über 10 Fälle von Diabetes mellitus, bei denen die Gegend der Hypophyse bestrahlt würde.

„Zwei der Patienten scheinen gesund geworden zu sein. Ein dritter Patient zeigte mehr oder weniger vollständige Heilung von all seinen Beschwerden, doch besteht bei ihm fernerhin eine geringgradige Glykosorie und Glykämie".

Die erwähnten therapeutischen Ergebnisse zeigen, daß durch Röntgentiefenbestrahlung der Hypophyse in einer Anzahl von Fällen der Diabetes zum Verschwinden gebracht oder wenigstens abgeschwächt werden kann.

Zum Schluß meiner Autführungen über den hypophysären Diabetes möchte ich noch einen interessanten Fall des sogenannten Cushing-Typs erwähnen, der von den bereits mehrfach erwähnten Barthelheimer[17] beobachtet wurde. Der Cushing-Typ soll ebenfalls auf einer H.V.L.-Ueberfunktion beruhen.

Fall 6. Die Patientin ist 36 Jahre alt. Sie zeigt blaurotes rundes Gesicht, Stammfettleibigkeit, mäßigen Rundrücken, starke Pigmentierung in den Leistenbeugen, Striae an fast allen Körperregionen. R.R. 145/90 mm Hg.

Im März 1938 wurde anläßlich eines schweren Bronchialkatarrhs bei der Patientin ein Diabetes festgestellt. Die Patientin erhielt 2 x 26 E Insulin und Beschränknng der Kohleydratkost verordnet. Nach der Aufnahme in Garz erhielt die Patientin 14 Tage lang die gleiche Insulinmenge bei einer Kost von 170 gr. K.H. 90 gr. Eiweis und 100 gr. Fett.

Eine geringe Restglykosurie blieb bestehen ebenso die Neigung zur Azetonurie. Nach 14 Tagen wurde plötzlich die Insulinzufuhr gesperrt, ohne daß sich der Urinbefund änderte. Der Blutzucker blieb ebenfalls um 150 mg-%.

Auch dieser Fall zeigt wieder typische Merkmale des hypophysären Diabetes, vor allem ist die Insulinresistenz, die Neigung zur Azetonurie und die Kohlehydratdoleranz zu erwähnen. Bartheiheimer stellt am Schluß seiner Arbeit auf Grund des großen Materials, das er klinisch geprüft hat, 2 Typen des hypophysären Diabetes als gesichert heraus: Akromegalietyp und Cushingtyp.

Zusammenfassung.

Die geschilderten experimentellen Ergebnisse von Houssay, Luke und anderen Forschern, sowie die statistischen Ergebnisse und die klinischen Beobachtungen lassen vermuten, daß der Hypophysenvorderlappen folgende Zusammenhänge mit dem Kohlehydratstoffwechsel hat:

Im Hypophysenvorderlappen wird ein kontrainsuläres Hormon gebildet, das am Zentralnervensystem angreift und auf dem Wege über die sympathischen Nervenbahnen die Nebenniere zur Adrenalinausschüttung veranlaßt.

Ueberfunktion des H.V.L. führt zu:

1. Hyperglykämie
2. Erhöhung der Insulinresistenz
3. Entstehung von Ketonurie.

Die Ueberfunktion kann schließlich zu einem hypophysären Diabetes führen, der wesentliche Unterscheidungsmerkmale gegen den Unterfunktionsdiabetes bei Pankreasinsuffizienz aufweist. Diese Unterscheidungsmerkmale sind folgende: Kohlehydrattoleranz, Insulinresistenz, Neigung zur Azetonurie, Fehlen von Durst, Heißhunger, Hautjucken (häufig Auftreten von starker Lipämie, Ansprechbarkeit auf Röntgentiefenbestrahlungen und Hypophysenpräparate).

Unterfunktion des H.V.L. führt zu:

1. Neigung zur Hypoglykämie.
2. Erhöhter Insulinempfindlichkeit.

Einschränkend ist zu diesen Ergebnissen folgendes zu sagen: Der unumstößliche Beweis für die Richtigkeit der Annahmen wäre erst dann erbracht, wenn es gelänge, im Blut, im Liquor oder im Harn den kontrainsulären Wirkstoff chemisch nachzuweisen. Bis heute ist es jedoch nur gelungen, den biologischen Nachweis des Wirkstoffs zu erbringen.

Gegen den hypophysären Diabetes spricht nach R. Greving[18] folgendes:

„1. Einspritzungen von H.V.L.-Extrakt konnten nicht regelmäßig Glykosurie erzeugen.

2. Die Mehrzahl der Fälle von Akromegalie verläuft ohne Diabetes.

3. B. Aschner erhielt durch Verletzung der Hypophyse nie Glykosurie.

4. Außerdem gelang es ihm im Jahre 1909 durch Einstich in den Boden des dritten Ventrikels eine bis zu 4 % ansteigende, durch 1—2 Tage anhaltende Glykosurie zu erzeugen."

Die eben erwähnte Tatsache, daß es Aschner gelang durch Einstechen in den Boden des 3. Ventrikels Glykosurie zu erzeugen, hat bewiesen, daß auch das Zwischenhirn maßgeblich an der Regulierung des K.H.-Stoffwechsels beteiligt sein muß.

Ueber die Zusammenhänge zwischen Kohlehydratstoffwechsel und Zwischenhirn liegen eine Reihe tierexperimenteller und klinischer Beobachtungen vor, auf die ich jedoch im einzelnen nicht eingehen will, da die Zusammenhänge noch nicht richtig geklärt sind. Fest steht jedoch, daß dem Zuckerzentrum im Nucleus paraventricularis eine wesentliche Bedeutung in der Regulierung des Kohlehydratstoffwechsels zukommt.

Wie bereits bei der Definierung des Wirkungsmechanismus des contrainsulären Hypophysenvorderlappenhormons festgestellt wurde, hat das H.V.L.-Hormon seinen Angriffspunkt am Zentralnervensystem und wie die neuesten Forschungsergebnisse erwiesen haben, speziell am Zuckerzentrum im Nucleus paraventricularis. Diese Feststellung wird erhärtet durch die experimentellen Ergebnisse von Luke und Koch[19], die fanden, daß bei einer Hirnstammnarkose keine Ausschüttung des contrainsulären H.V.L.-Hormons stattfindet. Folglich wäre die Intaktheit der Zuckerzentren des Ge-

hirns die Voraussetung für eine reaktive Ausschüttung des contrainsulären H.V.L.-Hormons und für die Entstehung einer Glykosurie, Hyperglykämie beziehungsweise eines extrainsulären Diabetes. Diese unexperimentellen Ergebnisse anderer Forscher haben zu der Annahme geführt, daß der extrainsuläre Diabetes, der bei Akromegalie so häufig beobachtet wird, durch Druckwirkung des Hypophysentumors auf das bereits erwähnte Zuckerzentrum im Zwischenhirn zustandekommen. könnte. Wie jedoch eine Reihe von klinisch beobachteten Fällen zeigen, weisen der hypophysäre und der „diencephale" Diabetes eine auffallende Uebereinstimmung auf.

Literaturangaben.

1. Borchard: Zeitschr. klini. Medizin **66**, 332
2. Brugsch: Z. exper. Pathol. u. Ther. **18**, 269
3,4. Houssay: Klin. Wschr. 1933, I, 773
5. Lucke: Erg. inn.Med. **46**, 94
6. Lucke: Z. exper. Med. **94**, 323
7. Lucke: Z. f.d. ges. exp. Med. **91**, 483–491
8. Lucke: Z. f.d. ges. exp. Med. **91**, 493–501
9. Borchard: Z. kl. Med. **66**, 333–348
10. Cushing: Z. kl. Med. **66**, 346
11. Barthelheimer: D. Arch. f. klin. Med. **184**, Heft 2, 188, 189
12. Syllaba: zit. nach K. Girscheck, Zentr. Bl. f. d. ges. Neur. u. Psych. **93**, 140, 141
13. Barthelheimer: D. Arch. f. kl. Med. **184**, Heft 2, 189, 190
14. Zondek: zit. n. Donalies, Z. f. d. ges. Neur. u. Psych. **93**, 405, 406
15. Engel R.: Dtsch. Z. Verdgs. – u.s.w. Krkht. **1**, 94–102
16. Ballarin Zentr. Bl. f. d. ges. Neur. u. Psych. **69**, 409
17. Barthelheimer: D.Arch. f. kl. Med. **184**, Heft 2, 191–193
18. Greving: Buch, „Lebensnerven u. Lebenstriebe" 3. Auflage, 196
19. Lucke und Koch, Zschr. f. d. ges. Med. **102**, 257–262